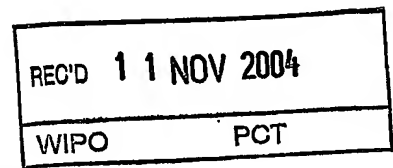


PCT/JP2004/013626

17. 9. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    4 月 1 5 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 1 2 0 5 0 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 4 - 1 2 0 5 0 2 ]

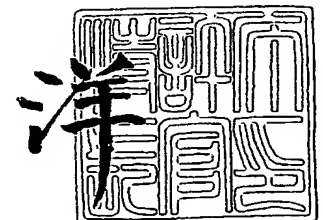
出      願      人                      宇 部 興 産 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 0 月 2 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



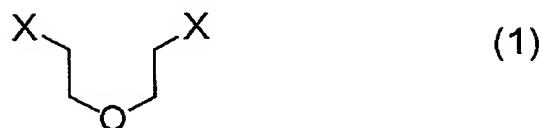
【書類名】 特許願  
【整理番号】 TSP040405  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D309/30  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 西野 繁栄  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 弘津 健二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 島 秀好  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 岩本 圭司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5  
                        宇部興産株式会社 宇部研究所内  
    【氏名】 原田 崇司  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000000206  
    【氏名又は名称】 宇部興産株式会社  
    【代表者】 常見 和正  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 012254  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

(A) 塩基の存在下、一般式 (1)

【化 1】



(式中、X は、ハロゲン原子を示す。)

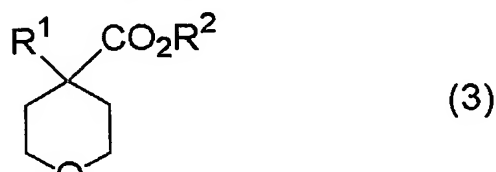
で示されるビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと一般式 (2)

【化 2】

(式中、R<sup>1</sup> は、シアノ基又はエステル基を示し、R<sup>2</sup> は、炭化水素基を示す。)

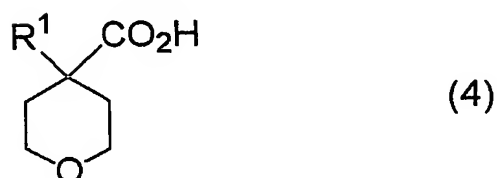
で示される2-置換酢酸エステルとを有機溶媒中で反応させて、一般式 (3)

【化 3】

(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、前記と同義である。)

で示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと一般式 (4)

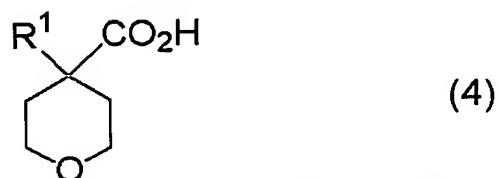
【化 4】

(式中、R<sup>1</sup> は、前記と同義である。)

で示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物を得る環化反応工程、

(B) 次いで、前記の混合物を加水分解して、一般式 (4)

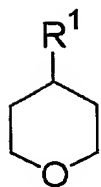
【化 5】

(式中、R<sup>1</sup> は、前記と同義である。)

で示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を得る加水分解工程、

(C) 更に、金属触媒の存在下、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させて、一般式 (5)

【化6】



(5)

(式中、R<sup>1</sup> は、前記と同義である。)  
で示される4-置換テトラヒドロピランを得る脱炭酸工程  
を含んでなることを特徴とする、4-置換テトラヒドロピランを製造する方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】4-置換テトラヒドロピランを製造する方法

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとから、4-置換テトラヒドロピランを製造する方法に関する。4-置換テトラヒドロピラン(4-シアノテトラヒドロピラン、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸)は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

## 【背景技術】

【0002】

従来、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとから、4-置換テトラヒドロピランを製造する方法としては、例えば、ビス(2-クロロエチル)エーテルとシアノ酢酸エチルとを反応させて4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸エチルとした後、これを加水分解して4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を得、次いで、これを180~200℃に加熱して4-シアノテトラヒドロピランを総合収得率2.3%で製造する方法が知られている(例えば、非特許文献1参照)。又、ビス(2-クロロエチル)エーテルとマロン酸ジエチルとを反応させてテトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸ジエチルとした後、これを加水分解してテトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸を得、次いで、これを180℃に加熱してテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を総合収得率31.8%で製造する方法が知られている(例えば、非特許文献2参照)。しかしながら、上記いずれの方法においても、反応条件が厳しい(反応温度が高い等)上に、収率が低く、4-置換テトラヒドロピランの工業的な製法としては満足出来るものではなかった。

【0003】

【非特許文献1】J.Chem.Soc.,1930,2525

【0004】

【非特許文献2】Helv.Chim.Acta.,80,1528(1997)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとから、4-置換テトラヒドロピランを高収率で製造出来る、工業的に好適な4-置換テトラヒドロピランを製造する方法を提供することである。

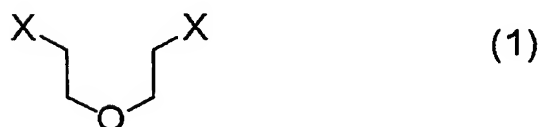
## 【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の課題は、(A)塩基の存在下、一般式(1)

【0007】

【化1】



【0008】

(式中、Xは、ハロゲン原子を示す。)

で示されるビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと一般式(2)

【0009】

【化2】

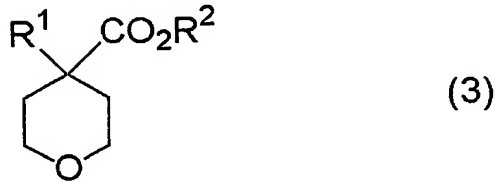


【0010】

(式中、 $\text{R}^1$  は、シアノ基又はエステル基を示し、 $\text{R}^2$  は、炭化水素基を示す。) 示される2-置換酢酸エステルとを有機溶媒中で反応させて、一般式 (3)

【0011】

【化3】

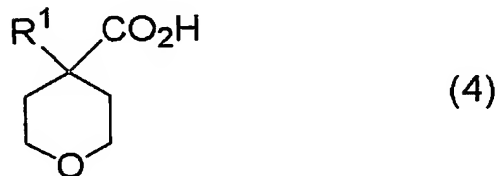


【0012】

(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、前記と同義である。) 示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと一般式 (4)

【0013】

【化4】

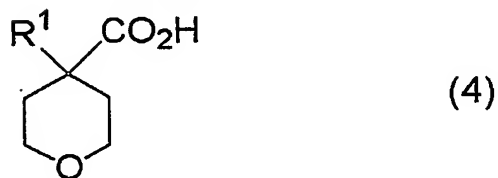


【0014】

(式中、 $\text{R}^1$  は、前記と同義である。) 示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物を得る環化反応工程、(B) 次いで、前記の混合物を加水分解して、一般式 (4)

【0015】

【化5】



【0016】

(式中、 $\text{R}^1$  は、前記と同義である。) 示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を得る加水分解工程、(C) 更に、金属触媒の存在下、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させて、一般式 (5)

【0017】

【化6】



【0018】

(式中、 $R^1$  は、前記と同義である。)

で示される4-置換テトラヒドロピランを得る脱炭酸工程

を含んでなることを特徴とする、4-置換テトラヒドロピランを製造する方法によって解決される。

【発明の効果】

【0019】

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとから、4-置換テトラヒドロピランを高収率で製造出来る、工業的に好適な4-置換テトラヒドロピランを製造する方法を提供することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

(A) 環化反応工程

本発明の環化反応工程は、塩基の存在下、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとを有機溶媒中で反応させて、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物を得る工程である。

【0021】

本発明の環化反応工程において使用するビス(2-ハロゲノエチル)エーテルは、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、Xは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子である。

【0022】

本発明の環化反応工程において使用する2-置換酢酸エステルは、前記の一般式(2)で示される。その一般式(1)において、 $R^1$  は、シアノ基又はエステル基を示し、 $R^2$  は、炭化水素基を示す。前記の炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、ナフチル基等のアリール基が挙げられるが、好ましくはアルキル基、更に好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は、各種異性体も含む。

【0023】

前記2-置換酢酸エステルの使用量は、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテル1モルに対して、好ましくは1.0~20モル、更に好ましくは2.0~4.0モルである。

【0024】

本発明の環化反応工程において使用する塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属炭酸塩が使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0025】

前記塩基の使用量は、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテル1モルに対して、好ましくは1.0~10.0モル、更に好ましくは2.0~5.0モルである。

【0026】

本発明の環化反応工程において使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；メタノール、エタノール、n-ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレ

ン等の芳香族炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等が挙げられるが、好ましくはアミド類、スルホキシド類が使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0027】

前記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテル1gに対して、好ましくは1~50g、更に好ましくは2~20gである。

【0028】

本発明の環化反応工程は、例えば、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテル、2-置換酢酸エステル、塩基及び有機溶媒を混合して、攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~150℃、更に好ましくは50~130℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0029】

本発明の環化反応工程によって、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物を含んだ溶液が得られるが、本発明においては、通常、該溶液をそのまま又は濃縮した後に次の工程を行う。しかし、場合によっては、生成した4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸とを、例えば、濾過、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって、一旦単離・精製した後に、次の工程を行っても良い。

【0030】

(B) 加水分解工程

本発明の加水分解工程は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物を加水分解して、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を得る工程である。

【0031】

本発明の加水分解工程は、一般的にカルボン酸エステルを加水分解出来る方法ならば特に限定はされないが、酸又は塩基の存在下、水、水溶性溶媒又は水と水溶性溶媒との混合溶媒中で行うのが好ましい。

【0032】

本発明の加水分解工程で使用する酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、クロロ硫酸、硝酸等の鉱酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸類；クロロ酢酸、ジクロロ酢酸等のハロゲン化カルボン酸類が挙げられるが、好ましくは鉱酸類、有機スルホン酸類、更に好ましくは鉱酸類が使用される。なお、これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0033】

前記酸の使用量は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物1モルに対して、好ましくは0.01~10モル、更に好ましくは2.0~5.0モルである。

【0034】

本発明の加水分解工程で使用する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、更に好ましくはアルカリ金属水酸化物が使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0035】

前記塩基の使用量は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物1モルに対して、好ましくは0.01~10モル、更に好ましくは2.0~5.0モルである。

【0036】



前記水溶性溶媒又は水と水溶性溶媒との混合溶媒とは、例えば、好ましくはアルコール又は水とアルコールとの混合溶媒が使用される。

【0037】

前記水の使用量は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物1gに対して、好ましくは0.01~20g、更に好ましくは0.1~10gである。

【0038】

前記アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、エチレングリコール、トリエチレングリコール等が挙げられるが、好ましくはメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、更に好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールが使用される。なお、これらのアルコールは、単独又は二種以上を混合して使用しても良く、水を含んでいても構わない。

【0039】

前記アルコールの使用量は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物1gに対して、好ましくは0.01~20g、更に好ましくは0.1~10gである。

【0040】

本発明の加水分解工程は、例えば、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物、酸又は塩基、及び水溶性溶媒を混合して、攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-30~80℃、更に好ましくは-10~40℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0041】

本発明の加水分解工程によって、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸が得られるが、本発明においては、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって、一旦単離・精製した後に、次の工程を行っても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は次の工程で使用する溶媒に切り換えた後に、次の工程に使用しても構わない。

【0042】

(C) 脱炭酸工程

本発明の加水分解工程は、金属触媒の存在下、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させて、4-置換テトラヒドロピランを得る工程である。

【0043】

本発明の脱炭酸反応において使用する金属触媒とは、銅、鉄、ニッケル、亜鉛からなる群より選ばれる少なくともひとつの金属触媒であり、具体的には、例えば、銅粉、酸化銅(I)、酸化銅(II)、塩化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(I)、臭化銅(II)等の銅触媒；還元鉄、酸化鉄(II)、酸化鉄(III)、塩化鉄(II)、塩化鉄(III)、臭化鉄(II)、臭化鉄(III)等の鉄触媒；酸化ニッケル(II)、酸化ニッケル(III)、塩化ニッケル(II)、臭化ニッケル(II)、ニッケル(II)アセチルアセトネート、ラネーニッケル等のニッケル触媒；亜鉛粉、塩化亜鉛(II)、臭化亜鉛(II)等の亜鉛触媒が挙げられるが、好ましくは銅粉、酸化銅(I)、還元鉄、ニッケル(II)アセチルアセトネート、亜鉛粉が使用される。なお、これらの金属触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0044】

前記金属触媒の使用量は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸1モルに対して、金属原子換算で、好ましくは0.001~10モル、更に好ましくは0.001~1.0モル、特に好ましくは0.01~0.5モルである。

【0045】

本発明の脱炭酸反応は溶媒中で行うのが好ましい。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；ジブチルアミン、ピペリジン、2-ピペコ

リン等の二級アミン類；トリエチルアミン、トリブチルアミン等の三級アミン類；ピリジン、メチルピリジン、ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；キノリン、イソキノリン、メチルキノリン等のキノリン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類；n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール等のアルコール類；ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステル類が挙げられるが、好ましくは三級アミン類、ピリジン類、アミド類、スルホキシド類、或いはそれらと芳香族炭化水素類又は酢酸エステル類との混合溶媒、更に好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、或いはそれらとトルエン、酢酸エチル又は酢酸ブチルとの混合溶媒が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

#### 【0046】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸1gに対して、好ましくは0.1~100ml、更に好ましくは0.5~50ml、特に好ましくは1~10mlである。

#### 【0047】

本発明の脱炭酸工程は、例えば、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸、金属触媒及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは50~150℃、更に好ましくは80~130℃であり、反応圧力は特に制限されない。

#### 【0048】

なお、最終生成物である4-置換テトラヒドロピランは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

#### 【実施例】

#### 【0049】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【0050】

##### 実施例1 (4-シアノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積10Lのガラス製フラスコに、アルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド4.72L及びナトリウムメトキシド1486g(27.5mol)を加え、内温を0℃まで冷却した後、攪拌しながら純度99%のシアノ酢酸メチル2753g(27.5mol)をゆるやかに滴下した。滴下終了後、室温にて3時間攪拌させて、シアノ酢酸メチルのナトリウム塩を含む溶液を合成した。

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積20Lのガラス製フラスコに、純度99%のビス(2-クロロエチル)エーテル1589g(11.0mol)を加え、液温を64℃まで昇温させた後、前記シアノ酢酸メチルのナトリウム塩を含む溶液をゆるやかに滴下した。滴下終了後、窒素雰囲気下、80℃で9時間環化反応させた。

反応終了後、反応液を0℃まで冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液1760g(22.0mol)をゆるやかに滴下した。滴下終了後、室温にて1時間加水分解反応させた。反応終了後、反応液を0℃まで冷却し、35%塩酸2.21L(26.5mol)をゆるやかに滴下した。滴下終了後、室温にて30分間攪拌させた。

次いで、反応液にトルエン4.72Lを加えた後、50℃、減圧下(4.67kPa)にて共沸脱水させた。その後、反応液中に残存するトルエン量を4.72Lした後に50℃まで加熱して濾過した。濾物はトルエン3.15Lで洗浄し、得られた濾液と合わせ、4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を含む有機溶液を得た。

攪拌装置、Dean-Stark装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積20Lのガラス製フラス

コに、前記の4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を含む有機溶液、トルエン1.57L及び酸化銅(I) 39.5g(275mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、低沸点化合物を留去しながら、115℃で1.5時間脱炭酸反応を行った。

反応終了後、室温まで冷却し、反応液を濾過し、濾物をトルエン1.57Lで洗浄した。又、濾液に水1.57L及び35%塩酸64mlを加えて反応液のpHを1.8にした後、水層を分液し、トルエン3.15Lで抽出した。前記の濾液と抽出液を合わせて、60℃、減圧下(10.67kPa)にて濃縮した。濃縮物に酢酸エチル2650mlを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液660mlで洗浄した後、有機層を濃縮した。濃縮液を減圧蒸留(120℃、1.33kPa)し、純度99%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の4-シアノテトラヒドロピラン529.3gを得た(単離収率:42.9%)。

#### 【0051】

実施例2 (テトラヒドロピラン-4-カルボン酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド115.6ml及びナトリウムメトキシド13.51g(0.25mol)を加え、内温を5℃まで冷却した後、攪拌しながらマロン酸ジメチル33.02g(0.25mol)をゆるやかに滴下した。滴下終了後、室温にて3時間攪拌させて、マロン酸ジメチルのナトリウム塩を含む溶液を合成した。

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度99%のビス(2-クロロエチル)エーテル14.45g(0.10mol)を加え、液温を80℃まで昇温させた後、前記シアノ酢酸メチルのナトリウム塩を含む溶液をゆるやかに滴下した。滴下終了後、窒素雰囲気下、85℃で20時間環化反応させた。

反応終了後、反応液を濾過し、濾物をN,N-ジメチルホルムアミド30mlで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、液温を5℃まで冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液36.0g(0.45mol)をゆるやかに滴下した。滴下終了後、水52mlを加え、室温にて3時間加水分解反応させた。反応終了後、反応液を5℃まで冷却し、35%塩酸44ml(0.45mol)をゆるやかに滴下した。滴下終了後、室温にて30分間攪拌させた後、反応液を減圧下で濃縮した。濃縮液に酢酸エチル200ml及び水100mlを加えた後に分液し、次いで、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液20mlで洗浄した後に減圧下で濃縮した。得られた濃縮物にメチルイソブチルケトン30mlを加えて濾過し、テトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸の結晶を得た。

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mlのガラス製フラスコに、前記のテトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸、ピリジン17.6ml及び酸化銅(I) 123.1mg(0.86mmol)を加え、窒素雰囲気下、110~120℃で1時間脱炭酸反応を行った。反応終了後、室温まで冷却し、水30ml、濃塩酸30ml(360mmol)及び酢酸エチル60mlを順次加えた後、水層と有機層を分液した。水層を酢酸エチル60mlで3回抽出した後、抽出液と有機層を合わせて減圧下で濃縮し、白色結晶として、純度100%(示差屈折率による分析値)のテトラヒドロピラン-4-カルボン酸3.15を得た(単離収率:24.2%)。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0052】

本発明は、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとから、4-置換テトラヒドロピランを製造する方法に関する。4-置換テトラヒドロピラン(4-シアノテトラヒドロピラン、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸)は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 本発明の課題は、温和な条件下、簡便な方法によって、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとから、4-置換テトラヒドロピランを高収率で製造出来る、工業的に好適な4-置換テトラヒドロピランを製造する方法を提供することである。

**【解決手段】** 本発明の課題は、

(A) 塩基の存在下、ビス(2-ハロゲノエチル)エーテルと2-置換酢酸エステルとを有機溶媒中で反応させて、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸エステルと4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸との混合物を得る環化反応工程、

(B) 次に、前記の混合物を加水分解して、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を得る加水分解工程、

(C) 更に、金属触媒の存在下、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させて、4-置換テトラヒドロピランを得る脱炭酸工程を含んでなることを特徴とする、4-置換テトラヒドロピランを製造する方法によって解決される。

**【選択図】** なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-120502
受付番号	50400645748
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 4月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年 4月15日
-------	-------------



特願 2 0 0 4 - 1 2 0 5 0 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 2 0 6 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 月 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6

氏 名

宇部興産株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**